



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

**0 072 726
A1**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 82401425.2

(51) Int. Cl.³: **C 07 D 237/20**
C 07 D 409/04

(22) Date de dépôt: 30.07.82

(30) Priorité: 07.08.81 FR 8115380

(43) Date de publication de la demande:
23.02.83 Bulletin 83/8

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: **SANOFI, société anonyme**
40, Avenue George V
F-75008 Paris(FR)

(72) Inventeur: **Wermuth, Camille**
3 rue de la Côte d'Azur
F-67100 Strasbourg(FR)

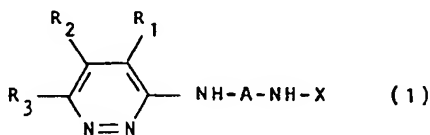
(72) Inventeur: **Biziere, Kathleen**
6 Lotissement Rayons d'Oc
F-34170 Clapiers(FR)

(72) Inventeur: **Kan, Jean-Paul**
25 Lotissement l'Olivette
F-34170 Clapiers(FR)

(74) Mandataire: **Combe, André et al,**
CABINET BEAU DE LOMENIE 55 rue d'Amsterdam
F-75008 Paris(FR)

(54) Nouveaux composés aminés dérivés de la pyridazine actifs sur le système nerveux central.

(57) La présente invention concerne des dérivés aminés de la pyridazine de formule générale:



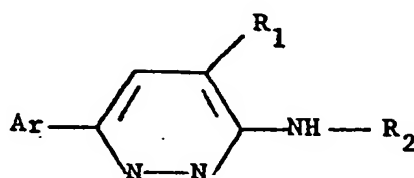
dans laquelle l'un des substituants R_1 , R_2 ou R_3 représente un groupe phényle ou hydroxyphényle, tandis que les deux autres représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 . A représente un groupe alkylène droit ou ramifié ayant 2 à 5 atomes de carbone, X représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 , ainsi que les sels desdits dérivés avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Elle concerne également un procédé de préparation des produits de formule (I) et les médicaments contenant un produit de formule (I).

EP 0 072 726 A1

Nouveaux composés amines dérivés de la pyridazine actifs sur le système nerveux central.

Depuis de nombreuses années des dérivés de la pyridazine ont été proposés en tant que médicaments. Dans un grand nombre de cas, il s'agit de substances actives sur le système cardiovasculaire et présentant en particulier un effet hypotenseur ou vasodilatateur. Plus rarement on a mentionné parmi les dérivés de la pyridazine une action anti-inflammatoire et analgésique. Enfin le brevet français n° 2 141 697 décrit une famille de produits répondant à la formule générale :



où

R_1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur

Ar représente un reste aromatique

R_2 désigne un groupe $-(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} Y \\ Z \end{smallmatrix}$ dans lequel $n = 2$ ou 3 et Y et Z représentent un groupe alkyle inférieur ou bien $-N\begin{smallmatrix} Y \\ Z \end{smallmatrix}$ constitue un radical hétérocyclique.

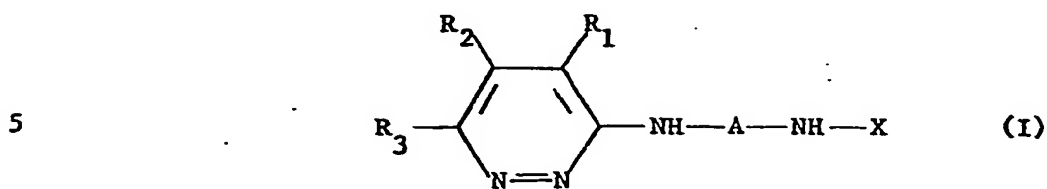
Ces composés sont caractérisés par une action psychotrope de type psychostimulante.

Une étude ultérieure du composé où $R_1 = CH_3$,

Ar = phényle et $R_2 = -CH_2CH_2-N\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}O$ qui a reçu la Dénomination Commune Internationale "minaprine", a permis de montrer qu'il s'agit d'une action psychotrope d'un type nouveau que l'on a désignée par activité "désinhibitrice". Par ailleurs, à dose supérieure à 100 mg/kg per os, ce produit se montre convulsivant.

On a maintenant trouvé que certaines amino-3 pyridazines possèdent les mêmes propriétés pharmacologiques que la minaprine tout en étant moins toxiques et pratiquement dépourvues d'action convulsivante.

La présente invention a donc pour objet une famille de composés aminés dérivés de la pyridazine répondant à la formule générale



dans laquelle l'un des substituants R_1 , R_2 ou R_3 représente un groupe phényle ou hydroxyphényle tandis que les deux autres représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

10 A représente un groupe alkylène droit ou ramifié ayant 2 à 5 atomes de carbone;

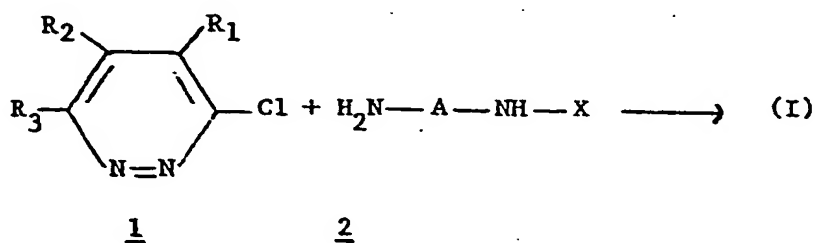
X représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 .

La présente invention concerne également les sels d'addition que fournissent les composés (I) avec les acides pharmaceutiquement acceptables. Elle comprend aussi un procédé de préparation des composés de formule (I) et de leurs sels ainsi que leur application en thérapeutique.

15

Les composés selon l'invention sont obtenus à partir d'une chloro-3 pyridazine convenablement substituée 1 par action

20 d'une amine $H_2N-A-NH-X$ selon le schéma réactionnel



25 La réaction entre le dérivé chloré 1 et l'amine 2 s'effectue en général par chauffage au sein d'un solvant convenable tel qu'un alcool, le plus souvent à température d'ébullition du solvant. La durée de la réaction varie de quelques heures à plusieurs jours suivant la nature des réactifs mis en jeu. Lorsque la réaction

s'avère trop lente elle peut être catalysée par addition d'une petite quantité de poudre de cuivre.

On effectue la réaction en présence d'un accepteur d'hydracide destiné à fixer l'acide chlorhydrique formé; le plus souvent on utilise comme tel un excès de l'amine 2.

L'isolement du composé (I) s'effectue par reprise dans l'eau et extraction par un solvant convenable tel que l'acétate d'éthyle.

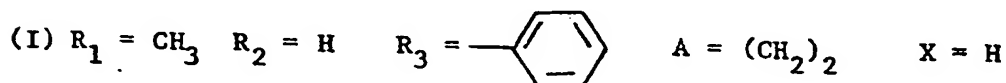
Les composés (I) peuvent être salifiés de façon habituelle par action de l'acide sur une solution chaude de la base, le solvant étant choisi de façon que le sel cristallise par refroidissement.

Les chloro-3 pyridazines utilisées comme produit de départ sont obtenues à partir des 2H-pyridazones-3 correspondantes par action d'un excès d'oxychlorure de phosphore. Les 2H-pyridazones-3 dont certaines sont connues peuvent être obtenues par des procédés connus tels que l'action de l'hydrazine sur des acides γ -cétoniques ou des dérivés activés de ceux-ci.

Les exemples suivants non limitatifs sont donnés à titre d'illustration de la présente invention.

Exemple 1

(Amino-2 éthylamino)-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine (chlorhydrate)
(CM 30099)



On chauffe au reflux sous atmosphère inerte (argon) le mélange de 4,1 g de chloro-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine et 10 g de diamino-1,2 éthane.

On suit l'évolution de la réaction en prélevant un échantillon du mélange réactionnel soumis à une chromatographie en couche mince.

Lorsque le dérivé chloré a totalement disparu, on évapore l'excès d'amine à siccité. Pour éliminer les dernières traces d'amine, on reprend à deux reprises le résidu dans l'éthanol et évapore à siccité.

Chlorhydrate : On dissout la base hygroscopique ainsi obtenue, dans le méthanol et ajoute 1,1 équivalent d'acide chlorhydrique gazeux. Par addition d'éther anhydre, le chlorhydrate précipite. Il cristallise avec 3 molécules d'eau F : 255°C.

5 En opérant de la même façon mais en remplaçant le diamino-1,2 éthane par du diamino-1,3 propane, on obtient 1'(amino-3 propylamino)-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine (CM30486) poudre blanche hygroscopique isolée sous forme de dichlorhydrate cristallisant avec une molécule d'eau F : 160°C avec décomposition.

10 De même avec le diamino-1,4 butane, on obtient 1'(amino-4 butylamino)-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine (CM30487) poudre blanche hygroscopique isolée sous forme de dichlorhydrate cristallisant avec une molécule d'eau F : 150°C avec décomposition.

Exemple 2

15 (Méthylamino-2 éthylamino)-2 méthyl-4 phényl-6 pyridazine (SR 95029)

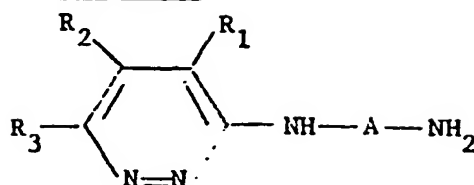
On opère comme dans l'exemple 1 en remplaçant le diamino-1,2 éthane par une quantité équivalente d'amino-1 méthylamino-2 éthane.

20 Par le même traitement, on obtient le produit attendu isolé sous forme de dichlorhydrate; F : 252°C.

Exemples 3 à 6

25 En opérant comme dans l'exemple 1 mais en faisant varier d'une part les substituants des chloro-3 pyridazines 1 et/ou d'autre part les diamines 2 utilisées comme produits de départ, on obtient les divers composés (I) rassemblés dans le tableau I.

TABLEAU I



	n° de code	R_1	R_2	R_3	A	Sel Point de fusion °C
5	SR 95002		H	H	$-(CH_2)_2-$	Dichlorhydrate (1 mole d'eau) F : 191°C
10	SR 95030	$\left. \begin{array}{l} -CH_3 \\ -CH_3 \end{array} \right\}$	H		$\begin{array}{l} -CH_2-CH- \\ \\ CH_3 \\ -CH-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$	Mélange des 2 isomères Dichlorhydrate (1/2 mole d'eau) F : 271°C
15	SR 95085	H	H		$-(CH_2)_2-$	Dichlorhydrate F : 170°C
	SR 95086	H		H	$-(CH_2)_2-$	Dichlorhydrate F : 200°C

Exemple 7

- 20 (Amino-2 éthylamino)-3 méthyl-4 (hydroxy-4 phényl)-6 pyridazine (dibromhydrate) (SR 95073)

(I) $R_1 = CH_3$; $R_2 = H$; $R_3 = HO-\text{C}_6\text{H}_4-$; $A = (CH_2)_2$; $X = H$

- a) (Amino-2 éthylamino)-2 méthyl-4 (méthoxy-4 phényl)-6 pyridazine

- 25 On opère comme dans l'exemple 1 en remplaçant la chloro-3 méthyl-4 phényl-6 pyridazine par une quantité équivalente de chloro-3 méthyl-4 (méthoxy-4 phényl)-6 pyridazine. On obtient ainsi le produit attendu sous forme huileuse.

- b) SR 95073

- 30 On chauffe au reflux pendant 6 heures la solution de 15 g du produit obtenu ci-dessus dans 150 ml d'un mélange 2-1 (volume/volume) d'acide bromhydrique à 48% et d'acide acétique.

On évapore à siccité. Il reste une huile brunâtre qui cristallise dans le mélange éthanol-éther.

Après recristallisation dans l'éthanol aqueux, le dibromhydrate fond à 284°C.

- 5 Les produits selon l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques en vue de déterminer leur activité sur le système nerveux central ainsi que leur toxicité.

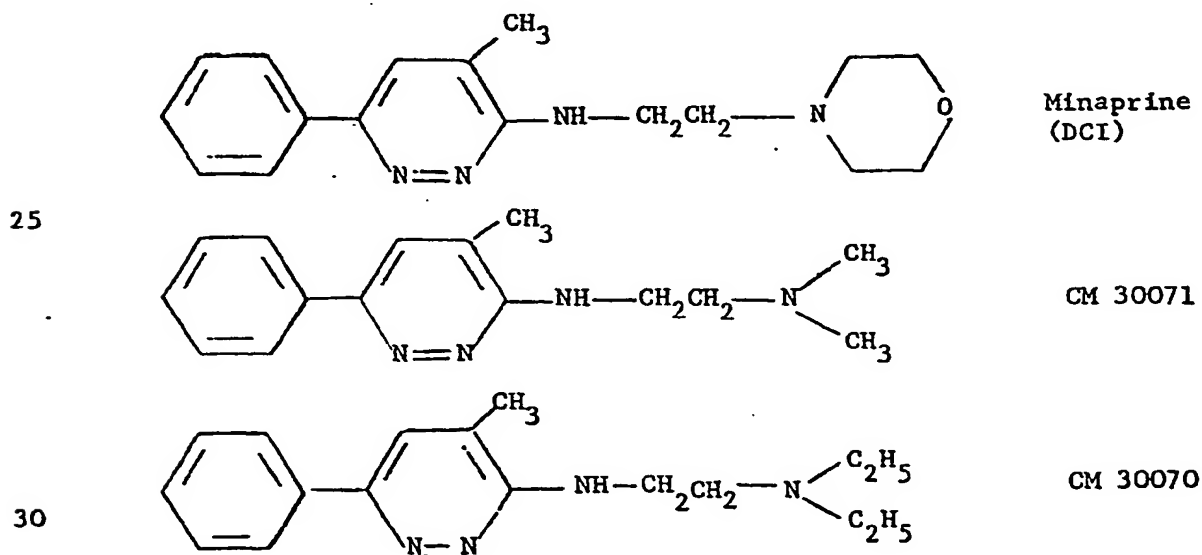
Toxicité aiguë

- 10 Les produits à étudier ont été administrés par voie intrapéritonéale à doses croissantes à des lots de 10 souris. La mortalité provoquée par les produits étudiés a été notée pendant les 24 heures ayant suivi l'administration du produit.

- A partir des résultats obtenus, on détermine pour chacun des produits étudiés, la dose létale 50, c'est-à-dire la 15 dose provoquant la mort de 50% des animaux étudiés.

Pendant les mêmes expériences, on note également la dose seuil convulsivante du produit, c'est-à-dire la dose minimale pour laquelle commence à se manifester une activité convulsivante.

- 20 Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau II. Dans ce tableau on a fait figurer, à titre de comparaison, 3 produits de l'art antérieur.



- 35 Les chiffres figurant dans le tableau II montrent que les produits selon l'invention présentent une toxicité et une action convulsivante très inférieures à celles des produits de référence.

TABLEAU II

Toxicité

Composés	DL ₅₀ (mg/kg ; i.p.)	Dose seuil convulsivante (mg/kg; i.p.)
Minaprine	63 (52-77)	35
CM 30070	80 (61-106)	60
5 CM 30071	118 (101-139)	100
CM 30099	> 200	200
CM 30486	> 200	> 200
CM 30487	> 200	> 200
SR 95002	≈ 150 mg/kg	100
10 SR 95029	> 200	200
SR 95030	> 200	> 200
SR 95073	> 200	> 200
SR 95085	> 200	> 200
SR 95086	> 200	> 200

15 Activité antidépressiveDespair réaction.

Ce test a été réalisé chez la souris femelle, CDI (Charles River), pesant 18 à 23 g, selon la méthode décrite par Porsolt (Archives internationales de Pharmacodynamie, 1977, 229, 20 327-336).

Le principe de ce test est le suivant : lorsqu'une souris est placée dans un récipient étroit, rempli d'eau, elle se débat puis au bout de 2 à 4 minutes, elle s'immobilise et flotte sur le ventre, le dos arrondi, les pattes postérieures ramenées 25 sous le corps et elle ne fait que quelques mouvements nécessaires pour se maintenir la tête hors de l'eau. C'est la réaction dite de désespoir (despair réaction).

Certains psychotropes, notamment les antidépresseurs, allongent le temps pendant lequel la souris se débat.

30 Le protocole suivant a été choisi :

Les produits à étudier ont été administrés i.p. 1 heure avant le test. Pour le test, les animaux sont placés dans un récipient étroit

(10 x 10 x 10 cm), rempli d'eau, sur une hauteur de 6 cm, la température de l'eau étant de $24^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Les animaux sont laissés 6 minutes dans l'eau et on mesure le temps où l'animal reste immobile entre la 2e et la 6e minute. Plus ce temps est court, plus la substance est active.

Chaque substance a été étudiée sur un lot de 10 souris. Les résultats sont la moyenne d'au moins deux expériences.
Antagonisme de la ptôse induite par la réserpine.

Ce test, décrit par GOURET (Journal de Pharmacologie (Paris), 1973, 4 (1), 105-128), a été réalisé chez la souris femelle CDI (Charles River), pesant 20 ± 1 g. La réserpine entraîne un ptôsis 1 heure après son administration intraveineuse; certains antidépresseurs s'opposent à ce ptôsis.

Le protocole suivant a été choisi :

Les substances à étudier ont été administrées i.p.. La réserpine est administrée simultanément par voie intraveineuse à la dose de 2 mg/kg. 1 heure après l'administration de réserpine, on note le nombre d'animaux ne présentant pas de ptôsis.

Ce test a été réalisé sur des lots de 10 souris, les résultats sont exprimés en pourcentage d'animaux ne présentant pas de ptôsis et sont la moyenne de, au moins, deux expériences.

Les résultats obtenus avec les produits de l'invention figurent dans le tableau III. A titre de comparaison, on a également indiqué les résultats obtenus avec les trois produits de l'art antérieur Minaprine, CM 30070 et CM 30071.

TABLEAU III

Activité antidépressive

	Composés	Activité antidépressive	
		Antagonisme de la ptôse à la réserpine	"Behavioral Despair"
30	Minaprine	DE ₅₀ = 5 mg/kg (4-7)	10 mg/kg : -35 % ^{**}
	CM 30070	DE ₅₀ \approx 50 mg/kg	25 mg/kg : inactif
	CM 30071	DE ₅₀ \approx 50 mg/kg	10 mg/kg : inactif
35	CM 30099	DE ₅₀ = 16 mg/kg (14-18)	10 mg/kg : -50% ^{**}
	CM 30486	DE ₅₀ \approx 10 mg/kg	10 mg/kg : -20% [*]

Des tableaux I, II et III, il ressort que les composés représentatifs de la présente invention ont, sur le plan global, une activité antidépressive du même ordre de grandeur que celle de la minaprine.

5 Par rapport à la minaprine et surtout aux CM 30070 et CM 30071, les produits représentatifs de la présente invention sont très peu toxiques et pratiquement dépourvus d'activité convulsivante.

10 Ainsi, les nouveaux composés de la présente invention peuvent être utilisés en thérapeutique dans tous les troubles du comportement psychomoteur.

Ils peuvent être prescrits entre autres dans la dépression masquée de l'adulte, dans les états dépressifs sérieux, dans la dépression du vieillard ainsi que dans les troubles de la
15 mémoire et de la senescence. Ces produits peuvent être administrés par voie orale ou par voie injectable. Les compositions pharmaceutiques peuvent être solides ou liquides et se présenter sous forme de comprimés, gélules, granulés, suppositoires, ou préparations injectables.

20 La posologie peut varier dans de larges proportions en particulier suivant le type et la gravité de l'affection à traiter et suivant le mode d'administration. Chez l'adulte, par voie orale, elle est le plus souvent comprise entre 0,010 g et 0,500 g éventuellement répartie en plusieurs prises.

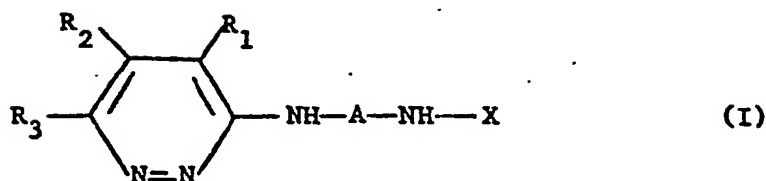
25 A titre d'exemple, on peut indiquer la préparation galénique suivante :

GELULES

	CM 30099	100 mg
	Aérosil	0,5 mg
30	Stéarate de magnésium	1,5 mg
	Amidon STA RX 1500	48 mg
		<hr/> 150 mg

REVENDICATIONS

1. Dérivés aminés de la pyridazine de formule générale



- 5 dans laquelle l'un des substituants R_1 , R_2 ou R_3 représente un groupe phényle ou hydroxyphényle tandis que les deux autres représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;
 A représente un groupe alkylène droit ou ramifié ayant 2 à 5 atomes
 10 de carbone;
 X représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ,
 ainsi que les sels desdits dérivés avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

2. Procédé de préparation de dérivés aminés
 15 de formule (I) caractérisé en ce que l'on fait réagir une chloro-3 pyridazine avec une amine de formule



- la réaction s'effectuant au sein d'un solvant tel qu'un alcool à
 température voisine de la température d'ébullition du solvant et
 20 en présence d'un accepteur d'hydracide.

3. Médicaments utiles notamment pour le traitement
 des troubles du comportement psychomoteur caractérisés en ce qu'ils
 contiennent un produit de formule (I).

4. Médicaments selon la revendication 3, caracté-
 25 risés en ce qu'ils contiennent de 0,01 à 0,500 g d'un produit de
 formule (I).



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0072726
Numéro de la demande

EP 82 40 1425

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 3)
Y	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol.76, 1972, page 22, résumé no.41974h, Columbus, Ohio (US) M.R. ORNELLAS: "Biochemical studies of cerebral subfractions after chronic administration of 4-methyl-3-(2-(morpholino)ethylam ino)-6-phenylpyridazine hydrochloride, AG 620" & Biochem. Pharmacol. 1971, 20(9), 2141-7 * abrégé en entier *	1,3,4	C 07 D 237/20 C 07 D 409/04
Y	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol.73, 1970, page 199, résumé no.12845z, Columbus, Ohio (US) M.R. ORNELLAS et al.: "Pharmacological interpretation of the energy metabolism of rat brain in vivo and in vitro in connection with a study on some pyridazines" & Agressologie 1969, 10(6), 437-49 * abrégé en entier *	1,3,4	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 3)
			C 07 D 237/00 C 07 D 409/00
D,Y	--- FR-A-2 141 697 (C.E.P.B.E.P.E.) * pages 1-4,15,16 * -----	1-4	
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 05-11-1982	Examineur FRANCOIS J.C.L.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

DEB Form 1503 03 82